

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-033512

(43)Date of publication of application : 10.02.1998

(51)Int.Cl.

A61B 5/14

G01N 21/35

(21)Application number : 08-197291

(71)Applicant : HITACHI LTD

(22)Date of filing : 26.07.1996

(72)Inventor : SONEHARA TSUYOSHI

MIYAHARA YUJI

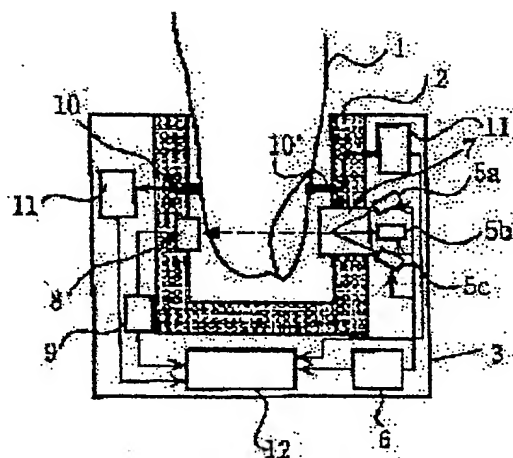
KAN MASAO

(54) NON-INVASIVE BIOCHEMICAL MEASURING INSTRUMENT

(57)Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To reduce the size and weight of the instrument and to improve the measurement accuracy thereof by covering a measuring section with a heat insulating material, arranging temp. sensors in the photoirradiated part of a living body or a detecting section for diffused and transmitted light and calculating the concn. of glycol, etc., in accordance with the measured temp. and light attenuation degree.

SOLUTION: The hole to be inserted with the finger which is the measuring section of the living body 1 of a casing 3 is provided with the cylindrical heat insulating material 2. This casing 3 is internally provided with light sources 5a to 5c, an optical sensor 8, a signal processor 12, etc. Further, the size and electric power of the instrument are reduced by using a digital numerical display panel using a liquid crystal panel. The temp. sensors 10, 10' are so disposed that the finger comes into contact therewith and the living body 1 and the temp. sensors 10, 10' come into tight contact with each other when the finger is inserted into the casing 3, by which the temp. of the finger is measured. The heat insulating material 2 eliminates the influence of the outdoor air temp. and maintains the temp. constant. Then, the temp. distribution information in the range where the light transmits and diffuses in the living body is obtd. by the temp. measurement at the two points on the surface.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(11)特許出願公開番号

特開平10-33512

(43)公開日 平成10年(1998)2月10日

技術表示箇所

3 1 0

$$\mathbf{Z}$$

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁)

(22)出願日 平成8年(1996)7月26日

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

株式会社日立製作所中央研究所内

株式会社日立製作所中央研究所内

株式会社日立製作所中央研究所内

(74)代理人 弁理士 小川 勝男

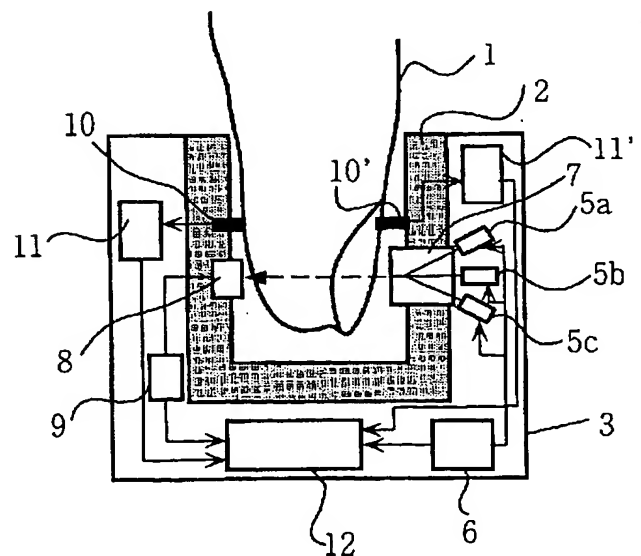
(54) 【発明の名称】 無侵襲生化学計測装置

(57) 【要約】

【課題】血中グルコース濃度等を測定可能とした小型かつ軽量かつ低価格な無侵襲生化学計測装置を提供する。

【解決手段】温度センサを測定対象となる生体の光照射部位あるいは拡散、透過光の検出部位の近傍の少なくとも一方に配置し、測定された温度と減光度の両方に基づいて生体中の吸光物質濃度を計算する。

图 2



【特許請求の範囲】

【請求項1】少なくとも一個の光源と、前記光源から出た光を生体に照射する手段と、少なくとも一つの光センサを備え、前記生体を透過、拡散した光を検出した結果から前記生体による減光度を求める装置において、前記光を照射した部位から光を検出する部位にかけての生体を覆う断熱材と、少なくとも一個の温度センサを設け、前記温度センサを前記生体と前記断熱材の間に配置し、前記生体による減光度と前記温度センサによって測定された温度の両方に基づいて生体の吸光物質濃度を計算する装置を備えることを特徴とする無侵襲生化学計測装置。

【請求項2】少なくとも一個の光源と、この光源から出た光を生体に照射する手段と、少なくとも一つの光センサを備え、生体を透過、拡散した光を検出した結果から生体による減光度を求める装置において、生体へ光を照射した部位の近傍と生体を拡散、透過した光を検出する部位の近傍のそれぞれに温度センサを少なくとも一つずつ配置し、前記生体による減光度と前記温度センサによって測定された温度の両方に基づいて生体の吸光物質濃度を計算する装置を備えることを特徴とする無侵襲生化学計測装置。

【請求項3】少なくとも一個の光源と、この光源から出た光を生体に照射する手段と、少なくとも一つの光センサを備え、生体を透過、拡散した光を検出した結果から生体による減光度を求める装置において、前記光を照射した部位から光を検出する部位にかけての生体を覆う断熱材と、少なくとも一個の温度センサと加熱または冷却を行う装置を設け、前記温度センサと加熱または冷却を行う装置を前記生体と前記断熱材の間に配置し、前記生体による減光度と前記温度センサによって測定された温度の両方に基づいて生体の吸光物質濃度を計算する装置を備えることを特徴とする無侵襲生化学計測装置。

【請求項4】請求項1、2または3に記載の前記光源に波長700nmから波長2500nmの近赤外光を出力する光源を用いる無侵襲生化学計測装置。

【請求項5】請求項1、2または3に記載の前記光源の少なくとも一つに波長1000nmから波長1800nmの、好ましくは波長1550nmから1750nmの近赤外光を出力する半導体レーザまたは発光ダイオードを用い、光センサの少なくとも一つにゲルマニウムフォトダイオードまたはインジウム・ガリウム・砒素フォトダイオードを用いる無侵襲生化学計測装置。

【請求項6】請求項1または3に記載の断熱材の素材として発泡性高分子繊維材料を用いる無侵襲生化学計測装置。

【請求項7】請求項1、2または3において、前記光源の光を光ファイバへ導入し、前記光ファイバの光を導入した側の反対側端面から射出する光を前記生体の耳朵の一方の側に照射し、前記耳朵の光を照射した面の反対側

の表面上あるいはごく表面近傍に光センサを設ける無侵襲生化学計測装置。

【請求項8】請求項1、2または3において、前記光源の光を光ファイバへ導入し、前記光ファイバの光を導入した側の反対側端面から射出する光を前記生体の耳朵の一方の側に照射し、前記耳朵の光を照射した面の反対側の表面に密着あるいはごく表面近傍に光センサを設け、前記耳朵を挟む2枚の板と、板のどちらか一つにだけ固定された、2枚の板についてあわせて少なくとも合計三つのスペーサと、前記スペーサの長さを調節する手段と前記2枚の板を結ぶ複数本のばね機構を備え、前記光ファイバと前記光検出器を前記板に固定する無侵襲生化学計測装置。

【請求項9】請求項3に記載の前記加熱または冷却を行う装置として少なくとも一つの孔の空いたペルチェ素子を用い、前記生体への光を照射する位置と前記生体から透過、拡散光を検出する位置の少なくとも一方をこの孔の内側に配置する無侵襲生化学計測装置。

【請求項10】請求項2に記載の前記複数の温度センサから選んだ異なる二つの組のうち少なくとも一つの組において温度センサ間の距離が前記生体の測定部位の厚さよりも小さい無侵襲生化学計測装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は無侵襲生化学計測装置に関する。

【0002】

【従来の技術】近赤外分光法を利用する、生体中のグルコース濃度の無侵襲計測がアプライドスペクトロスコピー第47/7巻、1993年、第875頁から第881頁（Applied Spectroscopy, Vol. 47, No. 7, pp. 875-881）に記載されている。本技術では測定対象者の唇からの近赤外拡散反射スペクトルと測定対象者の血中グルコース濃度の従来法による測定を同時に行い、得られた近赤外スペクトルと血中グルコース濃度の測定値をもとに部分最小自乗（PLS）多変量解析法を用いて検量式を作成している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】原理的には広い波長範囲でスペクトルを求めなくてもグルコースに固有の吸収波長を適切に選んで、レーザを光源として減光度を測定することによりランベルト・ベールの法則によりグルコースの定量が可能である。しかしながら、近赤外の領域におけるグルコースの吸収波長では常に水の吸収が存在し、一般に水の吸収はグルコースの吸収に比べ遥かに強く、しかも水の吸収は温度によって変動し、たとえばグルコース濃度の100mg/dLに対する吸光度の変化は0.1度の温度変動による水の吸収の変化程度である。生体は水が主要成分であり、体温も気温等によって0.5度程度はたやすく変動する。完全な健常者を厳密に

温度が制御された部屋にとどめたとしても食事や睡眠、日常動作による0.1度程度の体温変動は避けがたい。

【0004】このため、少なくとも単一波長における吸光度を測っただけでは生体における正常範囲の血中グルコース濃度を定量することは不可能であった。温度の変動は一般に吸収スペクトルにおけるベースライン変動等の形で現れ、グルコース濃度変化による減光度スペクトルの変化とは異なるため、多くの波長でスペクトルを測定し、多変量解析を利用すれば微少な温度変動による変化を補正してグルコース濃度変動に関する情報をスペクトル形から抽出することができる。前記文献では波長1.1 μ mから1.6 μ mの範囲における近赤外拡散反射スペクトルを測定したうえで多変量解析を利用している。

【0005】しかしこのようにスペクトルを求めることによって温度を測ることなく温度変動の影響を補正するには必然的に非常に多くの波長における測定という代償が必要となり、少数の選択された波長のレーザを用いた測定はできなくなる。前記文献では、近赤外スペクトルを得るために市販の、タングステンランプを光源とする近赤外分光器を使用している。従ってシステムを小型で低価格なものとするのはほとんど不可能である。また、タングステンランプのような白色光源を光源とした結果単位波長あたりの光量が少ないため、透過型の測定が実行困難となり、反射スペクトルの測定に限定されている。

【0006】本発明の目的はより少ない波長における測定で、温度の影響を補正して高精度に血中グルコース等の生体中における吸光物質濃度が測定でき、なおかつ小型化・軽量化・低価格化が可能な無侵襲生化学計測装置を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】上記目的は少なくとも一つの温度センサを測定対象となる生体の光照射部位あるいは拡散、透過光の検出部位の近傍に配置し、測定された温度と減光度の両方に基づいてグルコース等の吸光物質濃度を計算することによって達成される。

【0008】測定部位を断熱材で覆う、温度センサを複数用いて温度測定部位を複数化する、等の構成によってより高い精度と信頼性を得ることが可能である。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の第一の実施例を図1に示す。図1は使用形態を斜めから見た図である。本実施例では血中グルコース濃度を無侵襲測定の対象とし、生体1の測定部位として指を使用して指の減光度を測定する。筐体3には生体の測定部位である指を挿入するため孔が設けられており、円筒状の断熱材2が設置されている。光源、光センサ、信号処理回路等は筐体3に内蔵されている。測定結果はデジタル数値表示パネル4に表示される。装置の小型化、低電力化、低価格化のためこ

ではデジタル数値表示パネル4として液晶パネルを用いているが、LED表示パネルやアナログメータを用いても問題はない。

【0010】図2は図1の内部の構成を示す断面図である。グルコース濃度を測定するためにはグルコースの吸収波長付近の光を使用する必要があり、透過、拡散した光を検出するためには生体への浸透性が高い波長700nm～2500nmの近赤外光を用いる必要がある。

【0011】グルコースは近赤外領域において1600nm付近と2300nm付近に顕著な吸収をもつ。水の吸収が1680nmにおいて極小となるため1600nm付近の光に対しては生体の透過性が比較的高い。そこで図2の光源5、5'、5''をそれぞれ波長1550nm、1600nm、1700nmの半導体レーザとして3波長測定を行うシステムを構成し、1600nm付近におけるグルコースの吸収を利用した。光源は半導体レーザと限らず、発光ダイオードでも良い。

【0012】光源駆動回路6はこれら三つの光源を一定周期で時分割して発光させる。指を透過、拡散してきた光は光電変換素子からなる光センサ8で電流信号に変換され、この電流信号は電流電圧変換回路9で電圧信号に変換される。信号処理装置12はAD変換器、マイクロコンピュータ等を内蔵し、電流電圧変換回路9の出力信号と光源駆動回路6の出力する参照信号をもとに各波長ごとの生体1による減光度を光源が発光する周期ごとに計算する。

【0013】ここでは光源が発光する周期を6ms、各光源の発光する時間を2msとし、5、5'、5''の順に2msずつずらして発光させた。6ms程度の時間では生体の温度ドリフトや動きなどは無視することができるのでほぼ瞬間的な減光度を各波長に対して同時に求めたと考えることができる。もちろん各光源を異なる周波数で変調して周波数弁別検出を行って完全な同時測定を行うことも可能である。

【0014】温度によって抵抗が変化する温度センサ10、10'によって指の温度が測定される。温度センサ10、10'の間隔は測定対象となる生体1の厚さよりやや小さくしてあり、筐体3への指の挿入と同時に自動的に生体1と温度センサとの密着が得られる。生体1の周囲は断熱材2によって囲まれており、その中は外気温の影響を受けることなく温度がほとんど一樣になるよう設計されている。そのため生体の温度勾配はあつたとしても直線的と考えることができ、表面の2点で温度計測を行うだけで生体中の光が透過、拡散する範囲の温度分布に関する十分な情報が得られる。温度センサ10、10'の抵抗は抵抗電圧変換回路11、11'によって電圧信号に変換され、信号処理装置12はこの信号をもとに生体1の温度を求める。

【0015】信号処理装置12はこのようにして得られた生体1の3波長に対する減光度と生体1の温度から内

部に記憶された検量式をもとに血中グルコース濃度を計算し、結果は例えば図1の数値表示パネル4のように表示される。

【0016】減光度スペクトルから血中グルコース濃度を求める検量式はあらかじめ何度か減光度スペクトルの測定と同時に採血して従来法によって血中グルコース濃度を測定し、3波長における減光度スペクトルと生体1の温度を説明変数、血中グルコース濃度を目的変数としてPLS (partial least square) 多変量解析法を適用して求めた一次式である。

【0017】本実施例では断熱材2の内径として平均的な成人の指のサイズに対して多少余裕を持たせた値を採用したが、使用者の指のサイズと形に応じて断熱材2を設計するか、断熱材2の素材としてポリウレタンやスポンジなどの伸縮性に富む材料を使用して内径を指の太さよりやや小さめに設計することにより、生体1の表面と断熱材2の間の隙間をほとんどなくして保温性を高め、さらに温度の一様性をよくして温度センサを一つとすることも可能である。また、断熱材2の内径を指の太さよりやや小さめに設計することにより指の挿入と同時に自動的に温度センサや光センサと生体の密着性が保証されるなどの利点も得られる。

【0018】図3は従来法によって測定された血中グルコース濃度と本実施例によって減光度と温度から検量式によって計算されたグルコース濃度との相関を示す。相関係数が0.9697、検量線に対するデータのばらつきから推定されるグルコース濃度の検出限界が50.2mg/dLという良好な結果が得られている。

【0019】本発明の第2の実施例を図4に示す。本実施例では生体1の測定部位として耳朶を用い、実施例1と同様に耳朶の片側から光を照射し、反対側で透過、拡散してきた光を検出する透過型の測定システムを構成した。耳朶は厚みが大体4mm程度であり、指よりも薄いので透過、拡散光の強度が指を測定部位にした場合よりも遥かに大きくなるため、光の検出を容易にしかも高精度に行うことができる。

【0020】板13と13'で耳朶を挟み、板同士が並行かつ間隔を一定に保つ機構によって固定される。板13と13'の中には光を照射する機構及び光を検出するための機構が設けられており、ここで用いる光やこれらによって得た情報の、信号処理装置12を内蔵する筐体3との受け渡しがかバー14によって固定されたケーブル束15によって行われる。ケーブル束15は光ファイバや電気信号を通信するケーブルを束ねたものである。

【0021】図5は第2の実施例の耳朶装着部分を図4の耳朶の持ち主の前面から見た場合の図、図6は第2の実施例の耳朶装着部分を図4の耳朶の持ち主の背面から見た場合の図である。板13と13'で耳朶を挟み、板同士が並行かつ間隔を一定に保つ機構として3本のスペーサ19、19'、19''と3本のばね20、20'、

20''を使用する。スペーサ19、19'、19''は細目のネジが切られており、板13'に開けられたねじ孔を利用して13と13'の間隔を調整することが可能になっている。測定対象者の耳朶の厚さをあらかじめノギス、マイクロメータ等で測定しておき、ねじが切られたスペーサ19、19'、19''の板13'から飛び出た部分の長さを耳朶の厚さよりもやや小さい同一の値に調整しておいたうえで、板13と13'で耳朶を挟む。ばね20、20'、20''によって耳朶を押しつけるように板13と13'が引っ張られ、耳朶がスペーサの飛び出た長さまで縮んだところでスペーサによって板が押さえられ、固定される。

【0022】本実施例においては測定対象者の耳朶の厚さが4.1mmであったため、スペーサで固定する板と板の間隔を3.9mmに調整した。

【0023】図7は、第2の実施例の耳朶装着部分を図5と同一の方向から見て、視線方向に対して垂直かつケーブル束15に交わる平面で切った断面図である。本実施例では光源や光源の電源は図4のように筐体3の中におかれ、光ファイバ16を介して生体1へ光が照射される。このようにすることにより耳朶装着部の軽量化が可能となった。耳朶中を透過、拡散した光は耳朶の光を照射した側の反対側において光センサ8によって検出される。光センサ8の出力電流はケーブル17へ注入される。光センサ8は光電面が耳朶にほとんど密着するように設置され、効率よく透過、拡散した光を検出できるようになっている。

【0024】本実施例では光センサとして直径5mmのフォトダイオードを使用した。透過、拡散光を光ファイバを介して検出した場合、せいぜいその太さ分の面積からしか光を集められないか、レンズなどの集光系を設けて耳朶装着部を重たくするかのいずれかの犠牲を払う必要があるが、本方式によれば耳朶装着部を軽くし、なおかつ効率よく透過、拡散光を集めて検出することができる。

【0025】本実施例では二つの温度センサ9、9'を使用し、光照射部の近傍と光検出部の近傍のそれぞれに一つずつ設置した。測定部位を厚さが小さい耳朶としたことにより光が透過、拡散する領域の温度勾配は常にほとんど直線的とみなすことができる。そのため特に断熱材で覆わなくても2点による温度計測で温度分布を正確に知ることができ、温度による効果を精密に補償することが可能となった。断熱材が不要となったため、耳朶装着部の軽量化、小型化が実現された。温度センサ9、9'の出力はケーブル18、18'にそれぞれ入力され、光ファイバ16、ケーブル17とともに束ねられてケーブル束15となり、信号処理系を内蔵する筐体3へ接続される。

【0026】図8は本実施例における筐体3の内部の断面図である。光源駆動回路6によって発光した光源5'

の出力光は光ファイバ16へ注入され、ケーブル17を介して伝達された光センサ8の出力電流は電流電圧変換回路9によって、ケーブル18、18'を介して伝達された温度センサ9、9'の抵抗は抵抗電圧変換回路11、11'によってそれぞれ電圧に変換される。信号処理装置12はこれらの電圧信号から光源5の光に対する生体1の減光度と生体1の2点の温度を求め、その結果に基づいて第1の実施例と同様にして血中グルコース濃度を計算し、表示する。

【0027】図9に健常者を対象として糖負荷試験を行った時の、本実施例による血糖値の連続モニタリングの結果を示す。実線は本実施例による無侵襲モニタリングの結果、白抜きの丸は10分おきに採血して従来法で測定した結果である。本実施例は無侵襲であるばかりでなく耳朶装着部が軽量であるため使用者に測定中もほとんど負担を感じさせることがないので、通常の労働を行いながらの長時間連続モニタリングを可能とする。

【0028】本実施例では光源に波長1600nmの光を出力する半導体レーザ光源5'一つだけを使用している。光が透過、拡散する光路長、すなわち、生体1の厚さを一定に保つ機構を設けたことによって、単一波長における減光度と温度の測定だけで高精度の計測が行えるようになった。本実施例では、応答速度はシリコンフォトダイオードに劣るが、波長1μmを越えるやや長波長の近赤外光に対して感度がよいゲルマニウムフォトダイオードを使用し、光を変調せずに生体に照射し、光センサ8の出力電流を直流として測定している。光源を高速変調あるいはパルス駆動して用いる場合にはフォトダイオードとしてインジウム・ガリウム・砒素フォトダイオードを使用することにより高速変調された長波長の近赤外光に対しても同程度の感度を得ることが可能である。光を変調すれば第1の実施例と同様にして複数波長を使用してさらに高精度の測定をすることも可能であり、その場合も本実施例の方式によれば耳朶装着部の大きさ、重さは変わらない。

【0029】第1の実施例、第2の実施例のいずれでも血中グルコース濃度の無侵襲測定を目的としたためグルコースの吸収波長である1600nm付近の光を使用した。他の成分例えばアルブミンや尿素、コレステロール等の濃度を測定しようとする場合はそれぞれに固有の近赤外における吸収波長の光を用いればよい。もし波長1μm以下の近赤外光を使用する場合には光センサとしてシリコンフォトダイオードを用いれば実施例と同様に小型かつ安価かつ高感度な測定系を構成することができる。

【0030】図10に本発明の第3の実施例の断面図を示す。本実施例では第2の実施例とほぼ同一の構成を用いるが、温度センサの数を一つとし、その代わりに板13、13'の素材を断熱性の高い中空のステンレスで作り、ふとん状の断熱材2によって耳朶下部と空気の間を

遮断することにより温度の一様性を確保した。

【0031】また、新たに生体1の加熱、冷却を行う装置としてペルチェ素子21を設けた。光の照射部から検出部に至る生体を光が透過、拡散する光路の温度をできる限り一様とし、この部分そのものの温度を測定するため、ペルチェ素子は孔あきのものを使用した。21は孔あきのペルチェ素子の断面を示している。ペルチェ素子を設けたことにより生体の温度を能動的に変化させることが可能となった。

【0032】本実施例では温度センサ9で生体1の温度をモニタしながらペルチェ素子21による加熱、冷却のサイクルをこの温度が36度と37度の間で上下するように繰り返し、36度から37度の間で0.1度きざみに、すなわち36.0度、36.1度、36.2度、…36.9度、37.0度になる瞬間において、生体1の減光度を測定し、減光度の温度依存性を求める。減光度の温度依存性はグルコース濃度によって異なるので、この方式によっても単一波長で精密なグルコース濃度の測定が可能となる。

【0033】しかもこの方式によれば減光度の相対的な変化の勾配からグルコース濃度を求めるので生体1の絶対的な厚さを正確に知る必要がなく、1点における温度測定だけで温度勾配の影響もオフセットとして取り除くことができる。もちろん、二つのペルチェ素子を両側に設置し、さらに第2の実施例と同様に温度センサも両側に設けて両側の温度が等しくなるよう加熱、冷却を行うことにより断熱材なしでさらに高い精度を得られる。

【0034】

【発明の効果】より少ない波長の光で生体中の吸光物質、たとえば血中グルコースなどの濃度を無侵襲的に精度よく測定することが可能となる。波長を少なくした結果、装置の小型化、軽量化、低価格化が容易となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1の実施例の使用形態を示す斜視図。

【図2】本発明の第1の実施例の断面図。

【図3】本発明の第1の実施例によって測定された血中グルコース濃度と従来法によって測定された血中グルコース濃度との相関を示す説明図。

【図4】本発明の第2の実施例の使用形態を示す説明図。

【図5】本発明の第2の実施例における耳朶装着部を使用者の前面から見た説明図。

【図6】本発明の第2の実施例における耳朶装着部を使用者の背面から見た説明図。

【図7】本発明の第2の実施例における耳朶装着部を使用者の全面から見た断面図。

【図8】本発明の第2の実施例における信号処理装置を内蔵する筐体3の断面図。

【図9】本発明の第2の実施例による血糖値の連続モニ

タリングを示す説明図。

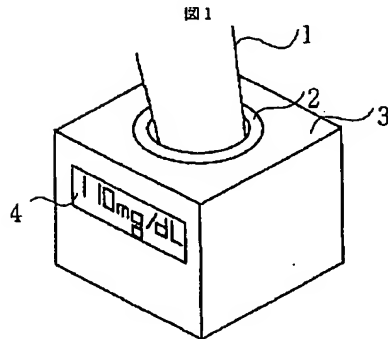
【図10】本発明の第3の実施例を示す断面図。

【符号の説明】

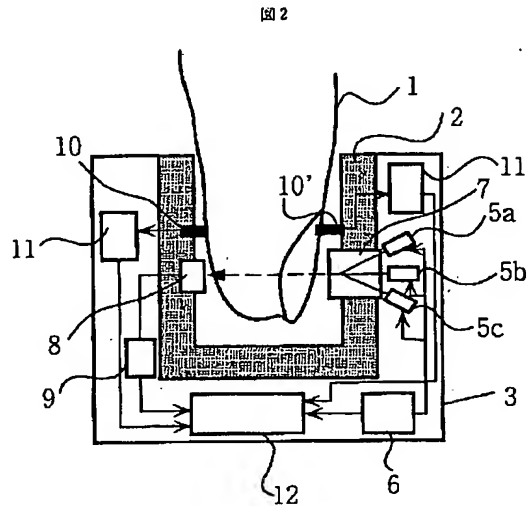
1…生体、2…断熱材、3…筐体、4…数値表示パネ

ル、5、5'、5''…光源、6…光源駆動装置、7…合波素子、8…光センサ、9…電流電圧変換回路、10…温度センサ、11…抵抗電圧変換回路、12…信号処理装置。

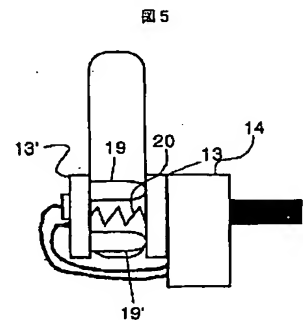
【図1】



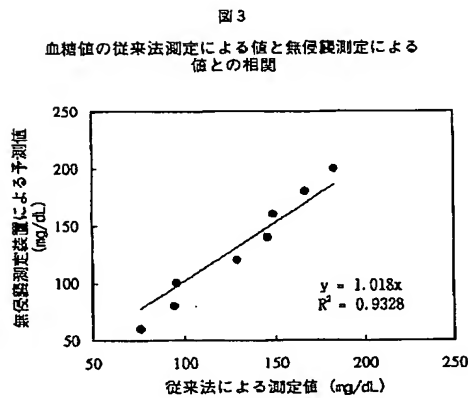
【図2】



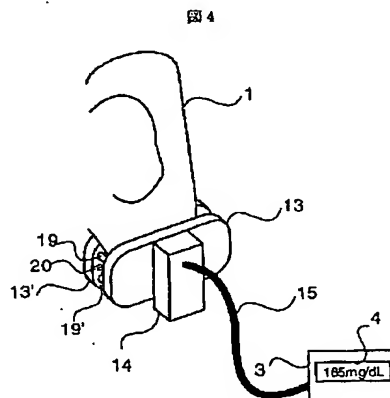
【図5】



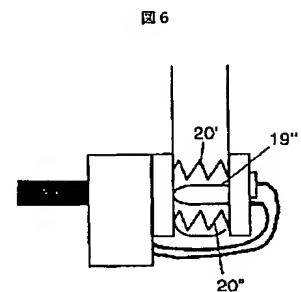
【図3】



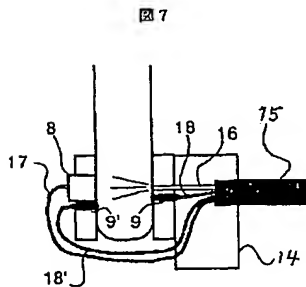
【図4】



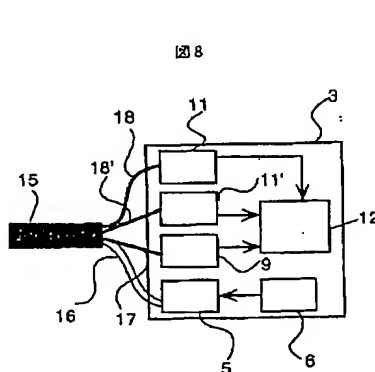
【図6】



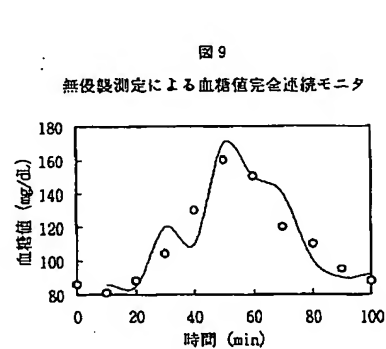
【図7】



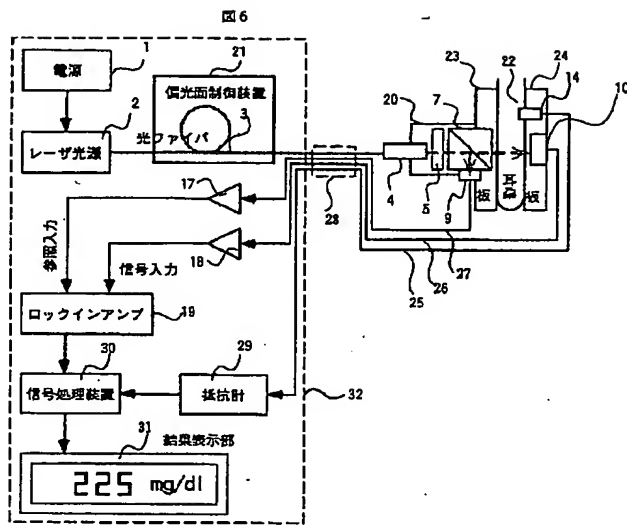
【図8】



【図9】

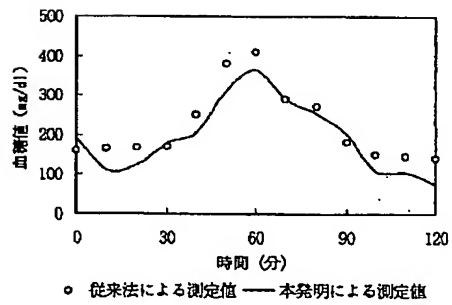


【図6】



【図10】

図10



【図9】

図9

